

**RACCOMANDAZIONI
PER IL MANAGEMENT DELLE
MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO
NELLE EMOGLOBINOPATIE**
della Società Italiana Talassemie
ed Emoglobinopatie - SITE

a cura di

L. DE FRANCESCHI, M. BALDINI, L. DALLE CARBONARE,
A. GIUSTI, R. ORIGA, S. PERROTTA, V. PINTO

*"Il vero viaggio non consiste nel cercare nuove terre,
ma nell'aver nuovi occhi".*

Marcel Proust, Alla ricerca del tempo perduto, 1913/27

ABBREVIAZIONI	pag. 9
INTRODUZIONE	pag. 11
RACCOMANDAZIONI:	
1. Diagnosi	
1.1 Strumenti diagnostici	pag. 15
1.1.1 Marcatori Solubili	pag. 15
1.1.2 Approccio Strumentale	pag. 17
1.2 Le Sindromi Talassemiche.....	pag. 18
1.3 Le Sindromi falcemiche (o Sickle Cell Disease, SCD).....	pag. 19
1.4 Percorso diagnostico integrato per la compromissione ossea nelle emoglobinopatie	pag. 19
2. Trattamento	
2.1 Misure generali di prevenzione e trattamento della malattia ossea nel paziente β -talassemico	pag. 21
2.2 Strategie per la supplementazione di vitamina D nei pazienti con talassemia.....	pag. 21
2.2.1 Trattamento della carenza/Insufficienza di vitamina D in pazienti β -talassemici in età pediatrica	pag. 23
2.2.2 Trattamento della carenza/insufficienza di vitamina D in pazienti β -talassemici in età adulta	pag. 24
2.2.3 Trattamento della carenza/insufficienza di vitamina D in Pazienti con Ipercalciuria, Nefrocalcinosi o Nefrolitiasi	pag. 24
2.3 La supplementazione di calcio nel paziente β -talassemico con malattia ossea	pag. 25
2.4 Terapia ormonale sostitutiva con steroidi sessuali nel paziente talassemico con malattia ossea	pag. 25
2.5 La Terapia farmacologica dell'osteoporosi associata a β -talassemia	pag. 25

2.5.1	Quando iniziare una Terapia Farmacologica	pag.	25
2.5.2	La scelta del farmaco: raccomandazioni generali	pag.	26
2.5.3	Strategia Terapeutica per la malattia ossea in pazienti affetti da β -talassemia Intermedia	pag.	28
2.5.4	Il Trattamento della Malattia ossea in Popolazioni talassemiche "Particolari"	pag.	28
2.5.5	La terapia ferrochelante e la malattia ossea nel paziente con sindromi talassemiche	pag.	29
2.5.6	La terapia nel paziente con sindromi falcemiche	pag.	30
3.	Flow-Charts Diagnosi e Trattamento della malattia Metabolica Ossea con Emoglobinopatia		
3.1	Flow-chart 1	pag.	31
3.2	Flow-chart 2	pag.	32
4.	Follow-Up	pag.	33
5.	Flow-Charts Follow-up della Malattia Metabolica Ossea con Emoglobinopatia		
5.1	Flow-chart 3	pag.	35
5.2	Flow-chart 4	pag.	36
6.	Bibliografia	pag.	37
7.	Appendice	pag.	57

Care Colleghe, Cari Colleghi

ho il piacere di presentare le "Raccomandazioni per il management delle malattie ematologiche dell'osso nelle emoglobinopatie" scritte da un panel multidisciplinare comprendente come esperti di Emoglobinopatie Lucia De Franceschi (che ha coordinato la realizzazione dell'opera), Raffaella Origa, Silvio Perrotta, Valeria Pinto e come esperti di metabolismo dell'osso Marina Baldini, Luca Dalle Carbonare ed Andrea Giusti.

L'opera ha voluto comprendere tutte le Emoglobinopatie che, come sappiamo, presentano alterazioni ossee peculiari di ogni forma sia nella manifestazione che nella eziopatogenesi. L'approccio multidisciplinare ha fatto sì che la prognosi di queste patologie cambiasse drasticamente in meglio rimuovendo ogni limite di età. A fronte di questi miglioramenti eclatanti, che hanno pochi riscontri in medicina, si è resa evidente la problematica dell'«impalcatura ossea» estremamente fragile di questi pazienti che incide in modo significativamente negativo sulla loro qualità di vita.

Questo volume di rapida consultazione e con indicazioni pratiche, è il prodotto del consenso tra esperti che hanno tenuto conto delle evidenze scientifiche; si colloca nel programma educativo SITE e vuole essere uno strumento per tutti gli operatori sanitari che seguono pazienti affetti da Emoglobinopatie dando indicazioni sulla diagnostica sulla terapia e grazie alla componente pediatrica del panel di esperti anche sulla prevenzione precoce. È ulteriore motivo di orgoglio rilevare che si tratta di un'opera prima a livello internazionale su questi argomenti ed è stata realizzata senza contributi finanziari esterni alla Società.

Agli autori va il ringraziamento mio personale e di tutti i soci SITE.

Dr. Gian Luca Forni
Presidente SITE

Genova, 27 luglio 2016

ABBREVIAZIONI

BALP = Bone Alkaline Phosphatase (fosfatasi alcalina specifica dell'osso)
BMD = Bone Marrow Density (densità minerale ossea)
BMI = Body mass index (indice di massa corporea)
BTM = Bone Turnover Markers (marcatori di turnover osseo)
CTX = Collagen Type 1 cross-linked C-telopeptide (telopeptide C-terminale del collagene di tipo I)
DFO = Deferoxamina
DFX = Deferasirox
DFP = Deferiprone
DS= Deviazione Standard
DXA = Dual X-ray Absorptiometry (assorbimetria dei raggi x a doppia energia)
FDA = Food and Drug Administration
FT4 = Free Thyroxine 4 (tiroxina libera)
HCV = Hepatitis C Virus (Epatite Virus C)
IGF1 = Insuline-like Growth Factor 1 (fattore di crescita insulino-simile)
ISO = International Organization for Standardization (Organizzazione Internazionale per la Normazione)
NTX = Collagen type 1 cross-linked N-telopeptide (telopeptide N-terminale del collagene di tipo I)
OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità
PICP = Procollagen-I C terminal Propeptide (propeptide C-terminale del procollagene di tipo I)
PINP = Procollagen-I N-terminal Propeptide (propeptide N- terminale del procollagene di tipo I)
PTH = Parathyroid Hormone (paratormone)
QCT = Quantitative Computed Tomography (tomografia computerizzata quantitativa)
pQCT = peripheral Quantitative Computed Tomography (tomografia computerizzata quantitativa periferica)
RANKL = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand (ligando del recettore del fattore di necrosi tumorale 11A)
RM= Risonanza Magnetica
Rx = X-ray (radiografia standard)
SCD = Sickle Cell Disease (sindromi falcemiche)
SIOMMMS = Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle

ABBREVIAZIONI

Malattie dello Scheletro

TIF = Thalassemia International Federation (Federazione Internazionale Talassemia)

TBS = Trabecular Bone Score

TBLH = Total Body Less Head

TRAP = Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (fosfatasi acida tartrato-resistente)

TSH = Thyroid-stimulating Hormone (ormone tireostimolante)

UI = Unità Internazionali

vitamina D2 = ergocalciferolo

vitamina D3 = colecalciferolo

VOCs = Vaso occlusive crisis (crisi vaso-occlusive)

25OHD = 25-idrossi-vitamina D

Le emoglobinopatie costituiscono un gruppo di malattie emergenti nel contesto sanitario Europeo e Nazionale. I flussi migratori così come la maggiore sopravvivenza di questi soggetti si configurano come fattori chiave nell'aumento della numerosità di questa popolazione di malati, nella complessità della presa in carico clinico-diagnostica. Le talassemie e le sindromi falcemiche costituiscono le forme più frequenti di emoglobinopatia a livello globale.

Il termine "talassemie" indica un gruppo di malattie ematologiche caratterizzate da diminuita o assente sintesi di catene globiniche normali. Sulla base della catena la cui sintesi è ridotta, le talassemie sono indicate come α , β , γ , δ , $\delta\beta$, o $\epsilon\gamma\delta\beta$. La maggior parte delle talassemie sono ereditate con modalità autosomica recessiva. Una delle forme più rilevanti per frequenza e gravità, la β -talassemia, è endemica nell'area del Mediterraneo, nel Medio Oriente, in India e nel Sud-Est Asiatico, ma è ormai presente in quasi tutti i paesi del mondo per via delle migrazioni e dei matrimoni interetnici.

Nella β -talassemia, la riduzione o l'assenza di catene β -globiniche comporta una riduzione di grado variabile della sintesi dell'emoglobina normale adulta (HbA, $\alpha_2\beta_2$). Elemento chiave nella patogenesi di questa patologia è l'eccesso di catene α -globiniche non compensate da catene β già a livello midollare con conseguenze eritropoiesi inefficace, espansione midollare, deformazioni ossee, anemia, emolisi ed organomegalia. Quando l'anemia è tale che trasfusioni regolari sono necessarie per la sopravvivenza, il paziente si definisce affetto da β -talassemia major, quando la vita è possibile senza trasfusioni regolari si parla di β talassemia intermedia, attualmente classificata nell'ambito delle NTD (Non-Transfusion Dependent Thalassaemias).

Nella β -talassemia major, le trasfusioni regolari conducono inevitabilmente ad emosiderosi che favorisce lo sviluppo di fibrosi epatica, endocrinopatie e cardiomiopatia, prima causa di morte in assenza di ferrochelazione. Nelle ultime decadi, i miglioramenti nella terapia trasfusionale e chelante hanno determinato un significativo aumento della lunghezza della vita dei pazienti con talassemia che si è trasformata da malattia mortale in giovane età a condizione cronica con la quale convivere. In questo contesto, rinnovata attenzione è stata data a complicanze prima poco conosciute o neglette, come la riduzione della densità minerale ossea (bone mineral density, BMD), che studi epidemiologici indicano interessare il 40% circa dei pazienti con talassemia major e percentuali ancora superiori di quelli con talassemia intermedia.

Le sindromi falciformi o nella definizione anglosassone "Sickle Cell Disease" (SCD) si caratterizzano per la presenza dell'emoglobina patologica S che può essere ereditata in omozigosi (SS) o in eterozigosi composta con altri difetti dell'emoglobina tipo trait

β -talassemico (β S) o HbC (SC). Nel testo verrà usata la sindrome falciforme o SCD nella sua definizione unitaria. L'HbS è il risultato di una mutazione puntiforme sul codone 6 del gene che codifica per la beta globina con la sostituzione di valina al posto di acido glutammico. L'HbS ha peculiari proprietà biochimiche; infatti polimerizza quando deossigenata formando catene rigide responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi. La ciclica de-polimerizzazione dell'HbS è responsabile di grave danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria con attivazione di sistemi di trasporto ionico e generazione di globuli rossi densi e disidratati. Questi eritrociti giocano un ruolo importante nella patogenesi dei danni d'organo acuti e cronici nella SCD. Infatti, i globuli rossi densi tendono più facilmente a rimanere intrappolati nel microcircolo aderendo alla superficie dell'endotelio vascolare attivato con rallentamento del flusso ematico e danno loco-regionale di tipo ipossico. I globuli rossi densi si caratterizzano per una maggiore rigidità di membrana e vengono più rapidamente rimossi dal circolo periferico tramite il sistema macrofagico o distrutti nel compartimento intravascolare (emolisi extra- ed intra-vascolare). Pertanto le due manifestazioni cliniche principali della SCD sono l'anemia emolitica cronica e le crisi vaso-occlusive acute. Entrambe contribuiscono, pur in misura differente, sia ai danni acuti d'organo (es. crisi dolorose muscolo scheletriche o ossee) sia ai danni cronici, dato il carattere reiterante delle crisi vaso-occlusive (VOCs) nello stesso distretto anatomico (es. malattia ossea). Il distretto osseo è uno degli organi target delle VOCs. Inoltre, la concomitante iperplasia midollare associata ad infiammazione cronica ed ipossia tissutale giocano un ruolo cruciale nello sviluppo della malattia ossea nelle SCD.

Nelle emoglobinopatie, la malattia ossea costituisce un elemento comune pur nella diversità della patogenesi, interferisce con la qualità di vita del paziente e richiede una gestione multidisciplinare sia nella fase diagnostica sia nel trattamento e relativo follow up.

La patogenesi della compromissione ossea nel paziente talassemico è complessa e multifattoriale. I dati della letteratura sembrano evidenziare una maggiore frequenza di ridotta BMD nei soggetti affetti da talassemia major rispetto a quelli con talassemia intermedia.

Ipogonadismo e altre complicanze endocrinologiche da sovraccarico di ferro (come il diabete), ipovitaminosi D, infezione da virus dell'epatite C, consumo eccessivo di alcool e abitudine al fumo di sigaretta si sono dimostrati potenziali fattori di rischio per ridotta massa ossea e fratture da fragilità scheletrica nei pazienti β -talassemici. Solo in parte è stato chiarito il ruolo dei fattori genetici, mentre le variabili correlate a regimi trasfusionali e terapie ferro-chelanti non sembrerebbero determinanti. Studi recenti, infatti, documentano la presenza di ridotta BMD (con prevalenza del 40-50%) anche nei

pazienti trattati con le terapie ferro-chelanti più efficaci e sottoposti ad adeguati regimi trasfusionali, efficaci nel mantenere livelli ottimali di emoglobina. Pertanto, il mantenimento di valori di emoglobina più elevati e l'introduzione di nuove terapie ferro-chelanti non sembrerebbero aver modificato significativamente la co-morbilità scheletrica nei pazienti β -talassemici nel corso dell'ultimo decennio.

La riduzione della BMD può produrre un significativo incremento del rischio fratturativo nel paziente β -talassemico; i dati sulle fratture da fragilità sono per lo più derivati da un limitato numero di studi condotti su piccole popolazioni di pazienti affetti da β -talassemia major e intermedia, prevalentemente in Nord America, che descrivono in generale una prevalenza delle stesse compresa tra il 38% e il 44%.

Nella popolazione con sindromi falciformi i dati della letteratura sull'effetto di questa patologia sulla BMD sono scarsi e non conclusivi, sia in termini di prevalenza sia per quanto riguarda i fattori eziologici. In alcuni pazienti sembrano implicati il ritardo staturale e puberale, evenienze non infrequenti, ed un'influenza sullo stato di mineralizzazione è stata descritta per fattori come i livelli di ferritina, BMI, tipo di emoglobina. Non sembrano invece svolgere un rilevante ruolo, sesso, età e stato menopausale.

L'approccio al paziente con emoglobinopatia a rischio di ridotta BMD o con riduzione della massa ossea accertata non differisce da quello del paziente "sano". Si basa sulla valutazione anamnestica ed esame obiettivo che devono essere rivolti a raccogliere informazioni utili a definire il rischio individuale di frattura ed a rilevare eventuali fattori di rischio modificabili. Al momento, gli studi disponibili confermano comunque l'efficacia delle terapie per la riduzione del rischio di frattura anche in questa popolazione.

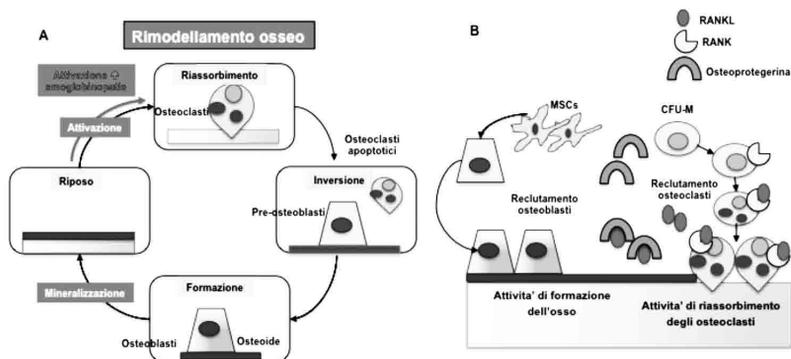


Figura. 1

Fig. 1. Diagramma schematico dei meccanismi responsabili della compromissione ossea nei pazienti affetti da emoglobinopatia. (A) L'osso viene rimodellato continuamente attraverso un'attività bilanciata di riassorbimento osseo, effettuata dagli osteoclasti, e di formazione ossea, effettuata dagli osteoblasti. In condizioni normali il sistema è in equilibrio tra riassorbimento e neoformazione. Nelle emoglobinopatie (evidenziato in rosso nel testo) si osserva uno sbilanciamento a favore dell'attività osteoclastica con incremento del riassorbimento osseo (=bilancio osseo negativo, riduzione massa ossea). **(B)** L'omeostasi ossea dal punto di vista molecolare trova nel sistema RANKL/osteoprotegerina alcuni tra gli attori principali. Il rapporto tra RANKL/osteoprotegerina nei confronti di RANK determina il controllo dell'attività osteoclastica. Il reclutamento degli osteoblasti avviene dal pool delle cellule mesenchimali (MSC: mesenchymal stem cells), mentre il reclutamento degli osteoclasti avviene dal pool dei progenitori macrofagici (CFU-M: colony forming unit- macrophage) (diagramma modificato da Dalle Carbonare L et al Blood 126: 2320-81; 2015).

Il rigoroso lavoro condotto ha permesso di stabilire il livello di evidence-based che sottende l'intervento indicato. Le categorie adottate sono le seguenti:

- **Categoria IA.** Fortemente raccomandato sulla base di studi ben disegnati e randomizzati o da studi epidemiologici.
- **Categoria IB.** Raccomandato sulla base di studi ben disegnati non randomizzati o di studi epidemiologici con forte rationale teorico.
- **Categoria IC.** Evidenze ottenute in interventi multipli con risultati significativi. Studi aperti con chiare evidenze di beneficio per il paziente.
- **Categoria II.** Opinioni di studiosi autorevoli, case reports, studi descrittivi o indicazioni di comitati di esperti.
- **Categoria III.** Trattamento dimostrato non utile.

Le sezioni dedicate alla compromissione ossea nei soggetti in età pediatrica sono state redatte con il contributo dei colleghi pediatri dr S. Perrotta (II Università di Napoli) e dr R. Origa (Università di Cagliari).

La revisione critica di queste raccomandazioni è stata affidata a tre esperti esterni (prof. C. Brugnara, prof. G. Iolascon, prof. A. Giannini); le stesse sono state inoltre sottoposte a due associazioni di pazienti affetti da emoglobinopatie.

1. **DIAGNOSI**

L'identificazione del coinvolgimento osseo nelle emoglobinopatie (sindromi β -talassemiche e falciformi) ricopre un momento importante nella storia naturale di queste patologie. La fase diagnostica si basa su dati strumentali principalmente forniti dalla densitometria ossea (DXA) in combinazione con la radiologia standard mentre la valutazione mediante ultrasuoni viene generalmente limitata a particolari circostanze cliniche (vedi sezione 1.1 e 2.1). L'utilizzo di marcatori solubili di turnover scheletrico (BTM) riveste per il momento un ruolo solo di supporto in sede diagnostica. Trova invece un razionale nella valutazione prognostica, prima della terapia e nel follow-up.

1.1 **Strumenti diagnostici**

1.1.1 **Marcatori Solubili**

I BTM forniscono informazioni sull'attività metabolica dell'osso ed una visione dinamica dei processi di rimodellamento (riassorbimento/formazione), pur senza distinguere l'attività metabolica dei diversi compartimenti scheletrici (Tabella 1).

Offrono il vantaggio di un approccio non invasivo e della ripetibilità, ma la non specificità per il tessuto osseo ne costituisce un limite importante, essendo il collagene di tipo I presente in vari organi. Inoltre, si deve tener presente che i BTM in uso rispecchiano solamente la funzione degli osteoblasti e degli osteoclasti (Tabella 1S) (**categoria 1 A**).

Tabella 1. Classificazione dei marcatori di turnover osseo	
Indici di formazione ossea	<ul style="list-style-type: none">• <u>Sottoprodotti della sintesi di collagene</u>: propeptidi del procollagene tipo I (C terminale o PICP, N terminale o PINP)• <u>Componenti proteiche della matrice</u>: osteocalcina• <u>Enzimi prodotti dagli osteoblasti</u>: fosfatasi alcalina ossea
Indici di riassorbimento osseo	<ul style="list-style-type: none">• <u>Sottoprodotti della degradazione del collagene</u>: telopeptidi C-terminale (CTX) e N-terminale (NTX); idrossiprolina, piridinolina e desossipiridinolina• <u>Enzimi prodotti dagli osteoclasti</u>: fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP)

È possibile dosare i vari marcatori di riassorbimento e di formazione ossea nel sangue e nelle urine. Il dosaggio dei marcatori ematici è preferibile in quanto non richiede il contemporaneo dosaggio della creatinina, ha minore variabilità individuale, e non è influenzato dalle elevate concentrazioni di ferro plasmatico presenti in particolare nei pazienti β -talassemici. Si raccomanda di effettuare i prelievi in condizioni standardizzate (al mattino a digiuno, evitando una intensa attività fisica il giorno precedente) e di affidare i dosaggi a laboratori certificati ISO (**categoria IC**).

Nel management del paziente con emoglobinopatia si suggerisce il dosaggio di un marcatore di riassorbimento osseo nella scelta del timing del trattamento, mentre nel monitoraggio della terapia è utile associare anche un marcatore di formazione ossea (**categoria IB**).

Il marcatore di riassorbimento osseo di prima scelta è il telopeptide *C-terminale del collagene tipo I (CTX)*. Il marcatore di formazione ossea di prima scelta è il propeptide aminoterminale del *procollagene tipo I (PINP)* e, in seconda istanza, *fosfatasi alcalina ossea (BALP)* (**categoria IB**).

Nei pazienti con emoglobinopatia in **età pediatrica**, tenendo conto dell'ampia variabilità dei marcatori di formazione in relazione alla fase di accrescimento, è consigliato il solo dosaggio di CTX in caso di frattura da fragilità ed in vista della terapia antiassorbitiva (**categoria II**). In età adulta si consiglia il dosaggio almeno del CTX contestualmente alla prima valutazione mineralometrica (**categoria IB**). Il ruolo del dosaggio di BTM nel paziente talassemico va inserito principalmente nel monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antiassorbitivi utilizzati nel trattamento della ridotta BMD e nella valutazione della compliance alle terapie. Nell'orizzonte della ricerca scientifica, il ruolo attribuito al dosaggio di altri BTM, quali sclerostina, RANKL ed osteoprotegerina, nella valutazione osteo-metabolica basale dei pazienti β -talassemici non è chiaramente definito, sebbene alcuni studi in altre patologie osteo-metaboliche indichino che BTM elevati possano essere predittivi di soggetti ad elevato turnover ("fast losers", con depauperamento osseo rapido e maggiore rischio di frattura) e migliore risposta alla terapia (**categoria IB**). Di analogo interesse sono la periostina, la catepsina K e Dickkopf-1 recentemente descritti (Tabella 2S e 3S).

1.1.2 Approccio Strumentale

La densitometria ossea¹ è una metodica che offre una valutazione indiretta del quantitativo di calcio presente nello scheletro. Si tratta di un approccio a raggi X (DXA), che permette di valutare i siti più frequentemente interessati da fratture osteoporotiche (Tabella 4S). Il risultato ottenuto viene fornito in termini di T-score, che esprime il numero di deviazioni standard (DS) di cui il valore osservato si discosta rispetto alla popolazione dei giovani adulti normali al picco di massa ossea (tra i 20 e i 30 anni). Un valore inferiore a 2.5 DS configura un quadro di osteoporosis (Tabella 2).

Il parametro DXA di riferimento per le donne in periodo premenopausale, per gli uomini con età inferiore ai 50 anni, e per la popolazione pediatrica è lo Z-score, che si riferisce alla BMD media del soggetto rispetto a una popolazione comparabile per età e sesso. In queste popolazioni, i referti di misurazioni DXA con un valore di Z-score inferiore o uguale a -2.0 devono essere definiti come "contenuto minerale osseo o densità minerale ossea inferiore al range atteso per l'età cronologica" e non con il termine di "osteopenia", mentre la diagnosi di osteoporosi non dovrà essere formulata basandosi esclusivamente sul valore della BMD (categoria IB).

Nelle donne in epoca postmenopausale e negli uomini di età superiore o uguale ai 50 anni si considera il T-score, applicando la classificazione densitometrica del WHO.

Tabella 2. Classificazione densitometrica (DXA) (OMS1994)	
Normale	T score > -1 DS
Osteopenia	T score = -1 / -2.5 DS
Osteoporosi	T score < -2.5 DS
Grave Osteoporosi	T score < -2.5 DS + frattura

¹ Esame strumentale da eseguire presso Centri che possiedono apparecchiature Hologic o GE Lunar certificati ISO. L'esame DXA va eseguito preferibilmente presso la stessa struttura utilizzando la stessa apparecchiatura.

La valutazione mediante tecnica ad ultrasuoni (tallone o falange) può avere indicazione nello screening per selezionare quei pazienti pediatrici da indirizzare alla metodica DXA. Gli ultrasuoni non forniscono informazioni clinicamente rilevanti nel follow-up, che deve invece essere effettuato esclusivamente mediante DXA (Flow-chart 3).

QCT e pQCT non offrono una sufficiente accuratezza e precisione per poter essere utilizzati sia nella diagnosi che nel follow-up.

L'uso della Rx viene limitato alla valutazione di eventuali episodi fratturativi, in particolare alla colonna vertebrale, dove il riconoscimento delle fratture vertebrali, a volte asintomatiche, ha anche un elevato valore prognostico (**categoria IA**). In casi selezionati qualora vi fosse persistenza del dolore osseo ed Rx negativo per frattura, si consiglia approfondimento diagnostico mediante risonanza magnetica (RM) per la ricerca di eventuali microfratture o edema midollare (**categoria II**).

1.2 Le Sindromi Talassemiche

Le raccomandazioni derivano dal consenso degli esperti sulla base di evidenze ottenute in patologie metaboliche dell'osso più frequenti (osteoporosi post-menopausale). In pazienti affetti da sindromi β -talassemiche i markers solubili da utilizzare sono: CTX, PINP ed eventualmente BALP se non disponibile PINP.

La revisione della letteratura ha consentito di identificare un numero limitato di studi che prendono in considerazione l'uso della DXA nella diagnosi della malattia ossea in sindromi β -talassemiche. *Tutte le osservazioni confermano l'utilità di valutare la densità minerale ossea (BMD) tramite DXA, in quanto la fragilità ossea è una complicanza frequente e temibile in corso di sindromi β -talassemiche.*

Nella fascia pediatrica (> 14 e <18 anni) in presenza di frattura o di valutazione positiva agli ultrasuoni è indicato effettuare la valutazione DXA alla colonna lombare e total body (total body less head, TBLH) (**categoria IA**). In questa popolazione viene considerato il parametro densitometrico Z-score che deve tenere conto dell'età ossea del paziente piuttosto che di quella cronologica, valutando le cartilagini di accrescimento tramite Rx polso mano sinistra.

Nei soggetti adulti è indicata la valutazione DXA alla colonna lombare ed al femore prossimale (**categoria IA**). Infine, la valutazione DXA all'avambraccio distale può essere utilizzata nell'impossibilità di eseguire una misurazione nelle sedi precedentemente indicate (es. grave scoliosi lombare o protesi d'anca bilaterale) (**categoria IA**).

In tutti i soggetti di età superiore ai 18 anni è indicata l'esecuzione di Rx del rachide dorso-lombare in 2 proiezioni per l'identificazione di eventuali fratture vertebrali cliniche o morfometriche (**categoria IA**).

Un altro parametro, da considerare insieme alla BMD, ottenibile mediante apparecchio densitometrico, è il TBS (Trabecular Bone Score). Dati recenti nella popolazione generale non-talassemica, hanno identificato la sua potenziale utilità nella predizione del rischio di frattura, particolarmente nei pazienti affetti da osteoporosi secondaria. Un suo possibile utilizzo nei soggetti affetti da *β-talassemia major* è supportato da uno studio recente (**categoria II**).

1.3 Le Sindromi falcemiche (o Sickle Cell Disease, SCD)

In questo sub-set di pazienti, gli studi sui BTM e BMD sono limitati e nella maggior parte non sono controllati e confrontabili. Le evidenze di letteratura sembrano in gran parte indicare un aumento del turnover osseo, ma non è chiaro se la vasculopatia infiammatoria in corso di SCD influenzi i livelli dei marcatori ossei.

Gli esperti concordano sul fatto che, in base ai limitati dati di evidence-based, le raccomandazioni relative alla diagnosi di malattia ossea nelle sindromi *β*-talassemiche siano ragionevolmente trasferibili anche per i soggetti con SCD.

1.4 Percorso diagnostico integrato per la compromissione ossea nelle emoglobinopatie

La Tabella 3 schematizza il percorso diagnostico proposto per l'inquadramento del danno osseo in corso di sindromi *β*-talassemiche o SCD.

Un ulteriore strumento diagnostico di terzo livello è rappresentato dalla **biopsia ossea² per analisi istomorfometrica**. Tale approccio va limitato a particolari circostanze: ; (i) discrepanza tra andamento clinico del danno osseo e risultati delle indagini bioumorali- strumentali; (ii) mancata risposta clinica alla terapia;

² Tale indagine viene effettuata solo nei Centri di riferimento specializzati quali Università di Verona, Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, Sapienza Università di Roma.

2. TRATTAMENTO

2.1 Misure generali di prevenzione e trattamento della malattia ossea nel paziente β -talassemico

L'approccio terapeutico al paziente β -talassemico con ridotta BMD osteoporotico deve comprendere misure d'intervento non-farmacologico generali, un'adeguata supplementazione di vitamina D, e nel caso in cui il rischio di frattura sia elevato, la prescrizione di una terapia specifica per la riduzione di tale rischio.

In considerazione della complessità della malattia metabolica ossea nella β -talassemia, è assolutamente necessaria la definizione di un team multidisciplinare che includa figure essenziali, oltre l'ematologo/pediatra, quali il "bone specialist", l'endocrinologo, il ginecologo, il fisiatra, il terapista della riabilitazione, l'ortopedico, ed il nefrologo (**categoria II**).

L'approccio generale al paziente si basa sostanzialmente sull'implementazione di una serie di misure volte a ridurre il rischio della comparsa di ridotta BMD e di frattura da fragilità attraverso un adeguato controllo o, quando possibile, la rimozione dei fattori di rischio. Tra questi sono essenziali (categoria II):

- un adeguato regime trasfusionale,
- un'adeguata gestione e management delle complicanze endocrinologiche o relate ad epatopatia cronica HCV positiva,
- la rimozione di fattori di rischio quali il consumo eccessivo di alcool e il fumo,
- il mantenimento di un appropriato apporto dietetico di calcio (compreso tra 700 e 1200 mg/die in funzione dell'età e dello stato menopausale),
- il mantenimento di un elevato livello di attività motoria.

Nel caso di pazienti con riduzione della BMD sarà necessario implementare misure atte a ridurre il rischio di caduta a terra ed educare il paziente affinché eviti di effettuare sforzi in flessione-estensione della colonna che possano esporlo al rischio di fratture vertebrali.

2.2 Strategie per la supplementazione di vitamina D nei pazienti con β -talassemia

Nella maggior parte degli studi condotti in pazienti con β -talassemia major e intermedia *livelli di 25-idrossi-vitamina D (25OHD) sono stati trovati insufficienti (25OHD compresa tra 20 ng/ml e 30 ng/ml) o deficienti (25OHD < 20 ng/ml) (categoria IA)*. Sebbene la carenza di vitamina D, anche nei soggetti giovani, non

sia un problema esclusivo dei pazienti affetti da β -talassemia, in questa particolare categoria di soggetti sono stati identificati fattori di rischio fortemente correlati al deficit di 25OHD (**categoria IB**) quali età, elevato indice di massa corporea, bassa esposizione ai raggi solari, ridotto apporto dietetico, sovraccarico di ferro, epatopatia cronica ed etnia Asiatica ed Africana.

L'apporto dietetico di vitamina D e l'efficace esposizione alla luce solare restano comunque i principali fattori che determinano i livelli sierici di 25OHD.

Nei pazienti β -talassemici, valori normali di vitamina D sono stati correlati a un minor rischio di ridotta BMD, di dolori articolari e di debolezza muscolare. Pertanto, si raccomanda che tutti *i bambini e gli adulti con β -talassemia ricevano un supplemento di vitamina D per prevenire il suo deficit e le manifestazioni di carenza (categoria IA)*. È necessario sottolineare che al momento non esistono sufficienti evidenze che nei pazienti β -talassemici la supplementazione con vitamina D sia in grado di ridurre il rischio di frattura da fragilità.

Le dosi di colecalciferolo proposte per prevenire l'ipovitaminosi D nelle diverse fasce d'età sono schematizzate in Tabella 4.

Il trattamento degli stati carenziali può essere eseguito preferibilmente *con i metaboliti non attivi della vitamina D* (il colecalciferolo o l'ergocalciferolo). Sebbene la vitamina D2 (ergocalciferolo) abbia una clearance più rapida della vitamina D3 (colecalciferolo) ed una minore biodisponibilità, non esistono evidenze certe che dimostrino la superiorità dell'una sull'altra nel trattamento dell'ipovitaminosi D nel paziente β -talassemico (**categoria II**). La somministrazione intramuscolare di vitamina D sarebbe ideale dal punto di vista della compliance del paziente, ma si caratterizza per una significativa variabilità inter-individuale legata all'assorbimento ed alla lenta saturazione dei suoi depositi. Pertanto, nel paziente β -talassemico la somministrazione orale di vitamina D è da considerarsi di prima scelta mentre la via parenterale dovrebbe essere considerata solo in caso di concomitante grave malassorbimento intestinale (**categoria IA**).

Tabella 4. Prevenzione dell'ipovitaminosi D con Colecalciferolo nei pazienti β -talassemici in differenti fasce di età.

Fascia di Età	Dose (giornaliera)
Neonato sino a 1 mese	300-400 UI
1 mese – 18 anni	400-1000 UI
>18 anni	1000-2000 UI

La somministrazione di metaboliti semiattivi quali il calcifediolo deve essere preferita in condizioni caratterizzate da alterata idrossilazione (epatopatia cronica funzionalmente significativa), l'obesità, e malassorbimento e quando è necessaria una rapida correzione dello stato vitaminico D. Nei pazienti trattati con calcifediolo è consigliabile un monitoraggio del calcio sierico ed urinario (**categoria IA**). L'uso dei metaboliti attivi (calcitriolo) della vitamina D è ristretto ad alcune categorie di pazienti β -talassemici affetti da grave insufficienza renale, ipoparatiroidismo. L'obiettivo della supplementazione con vitamina D deve essere quello di raggiungere livelli sierici ottimali (> 30 ng/ml) in tempi brevi, soprattutto in pazienti sintomatici o che devono iniziare una terapia a base di farmaci antiassorbitivi. Nel caso di uso di colecalciferolo è raccomandato un trattamento con una dose terapeutica iniziale seguita da una dose regolare di mantenimento (Tabelle 5 e 6) (**categoria IC**).

2.2.1 Trattamento della carenza/Insufficienza di vitamina D in pazienti β -talassemici in età pediatrica

Le dosi proposte per trattare l'ipovitaminosi D (colecalciferolo) nel bambino e adolescente β -talassemico sono schematizzate in Tabella 5.

Tabella 5. Trattamento dell'ipovitaminosi D con Colecalciferolo nei pazienti β -talassemici in età pediatrica.

Categoria definita sulla base dell'età	Dose Terapeutica (giornaliera)	Dose Mantenimento (giornaliera)
25OHD < 30 ng/ml, età 1 mese	1000 UI	400-1000 UI
25OHD < 30 ng/ml, età 1-12 mesi	1000-5000 UI	400-1000 UI
25OH D3 < 30 ng/ml, età >12 mesi	2000-5000 UI	400-1000 UI

Dopo che sono state raggiunte concentrazioni normali di 25OHD, è raccomandato proseguire con una dose di mantenimento fino a 1000 UI/die in tutte le fasce di età. Dosi di mantenimento più elevate, fino a 1000 UI/die, dovrebbero essere considerate per i seguenti sottogruppi a rischio: prematuri, lattanti e bambini con la pelle scura, bambini che risiedono in aree con limitata esposizione solare ($>37.5^\circ$ di latitudine), pazienti obesi (per il sequestro della vitamina D da parte del tessuto adiposo), pazienti

che assumono farmaci capaci di alterare l'assorbimento, il metabolismo o l'attivazione della vitamina D, (anticonvulsivanti, corticosteroidi, induttori del citocromo P450 3A4) (categoria IB).

2.2.2 Trattamento della carenza/insufficienza di vitamina D in pazienti β -talassemici in età adulta

Nella Tabella 6 sono schematizzate le dosi terapeutiche e di mantenimento per il trattamento dell'ipovitaminosi D (colecalfiferolo) in pazienti adulti β -talassemici.

Tabella 6. Trattamento dell'ipovitaminosi D con Colecalciferolo nei pazienti β -talassemici in età adulta.			
Categoria definita sulla base dello stato Vitaminico (25OHD)	Dose Terapeutica (da distribuire in 1-3 mesi)	Dose mantenimento (giornaliera)	
25OHD < 30 ng/ml ma > 20 ng/ml	300000 UI (es. 100000 UI/mese)	1000 UI (es. 25000-50000 UI/mese)	
25OHD < 20 ng/ml	600000 UI (es. 300000 UI/mese)	1000-2000 UI (es. 25000-50000 UI/mese)	

Nei casi di deficit più grave (valori di vitamina D < 10 ng/ml) possono essere prese in considerazione dosi terapeutiche superiori, sino a 1000000 UI in 1-3 mesi, ed eventualmente, in presenza di fattori di rischio per ipovitaminosi D anche le dosi di mantenimento possono essere raddoppiate (Tabella 6).

2.2.3 Trattamento della carenza/insufficienza di vitamina D in Pazienti con Ipercalciuria, Nefrocalcinosi o Nefrolitiasi

In letteratura, non vi sono evidenze significative che la correzione dell'ipovitaminosi D aumenti il rischio di calcolosi renale sia nella popolazione generale sia nei pazienti β -talassemici. Tuttavia gli individui β -talassemici con ipercalciuria, nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi andrebbero considerati singolarmente, utilizzando quando possibile solo la dose di mantenimento (Tabella 6) (categoria II).

2.3 La supplementazione di calcio nel paziente β -talassemico con malattia ossea

La revisione della letteratura non ha evidenziato un razionale per la supplementazione con sali di calcio in soggetti β -talassemici, non essendo stata dimostrata una sua relazione con una riduzione significativa del rischio di frattura.

Pertanto, nel paziente β -talassemico affetto o a rischio di osteoporosi e di frattura è consigliabile far mantenere un adeguato apporto di calcio con la dieta (700 mg e 1200 mg/die, in funzione dell'età e dello stato menopausale) **(categoria II)** (Tabella 5S).

Eventuali supplementi di calcio carbonato potranno essere considerati unicamente nel caso di un apporto dietetico gravemente ridotto (< 500 mg/die) e dovranno essere somministrati a dosi basse e sotto attento monitoraggio clinico, escludendo il subset di pazienti con ipercalciuria, nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi **(categoria II)**.

2.4 Terapia ormonale sostitutiva con steroidi sessuali nel paziente β -talassemico con malattia ossea

Non esistono evidenze circa l'effetto sulla riduzione del rischio di frattura della terapia ormonale sostitutiva in pazienti β -talassemici.

La terapia ormonale sostitutiva nei pazienti ipogonadici β -talassemici è indicata per il trattamento della sintomatologia clinica e delle complicanze dell'ipogonadismo, secondo quanto previsto dalle Linee Guida Internazionali (TIF: www.thalassaemia.org) **(categoria IA)**.

2.5 La Terapia farmacologica dell'osteoporosi associata a β -talassemia

2.5.1 Quando iniziare una Terapia Farmacologica

Nel paziente β -talassemico, la definizione della soglia terapeutica per l'inizio del trattamento della malattia ossea è complicata dalla scarsità di dati epidemiologici e di studi disegnati "ad hoc".

La terapia farmacologica specifica nel paziente β -talassemico

dovrebbe essere avviata in presenza di uno dei seguenti criteri (**categoria II**):

1. accertata frattura clinica vertebrale e non-vertebrale da fragilità;
2. accertata frattura vertebrale morfometrica da fragilità;
3. T-score inferiore o uguale a -2,5 DS (Tabella 2);
4. Z-score inferiore o uguale a -2 DS (età 14-18 anni)

I criteri da 1 a 3 si devono intendere in pazienti affetti da *β-talassemia major o intermedia di età superiore a 18 anni* (**categoria IA**).

La terapia in categorie particolari quali gravidanza, età pediatrica, insufficienza renale è presentata nella sezione 2.5.4.

Altri fattori di rischio clinici usualmente impiegati per la definizione della soglia d'intervento terapeutica nella popolazione generale non *β*-talassemica sono riportati nelle linee guida SIOMMMS (www.siomms.it).

2.5.2 La scelta del farmaco: raccomandazioni generali

Nei pazienti *β*-talassemici, la terapia con evidenze più solide e di maggior efficacia è quella che vede l'impiego dei bisfosfonati, che hanno dimostrato in studi randomizzati e controllati contro placebo (e non) di essere efficaci su outcomes surrogati quali la BMD misurata con DXA ed i BTM (es: CTX) (**categoria IA**).

Sulla base delle caratteristiche e dei risultati dei trials randomizzati e controllati condotti con i bisfosfonati, i trattamenti di prima scelta nel management del paziente *β*-talassemico affetto da osteoporosi, dovrebbero essere lo *zoledronato alla dose di 5 mg e.v. una volta all'anno o il neridronato alla dose di 100 mg e.v. ogni 3 mesi*, quest'ultimo da considerarsi off-label (**categoria IA**). Tra i bisfosfonati orali, l'alendronato può essere usato alla dose di 70 mg alla settimana (**categoria II**).

La terapia con *ranelato di stronzio* (2 gr/die per os) ha dimostrato di incrementare la BMD misurata con DXA in pazienti *β*-talassemici

con osteoporosi, in uno studio randomizzato e controllato, condotto in un singolo centro, su una casistica ridotta (**categoria IA**). In relazione tuttavia alle difficoltà interpretative della BMD nei pazienti trattati con ranelato di stronzio ed a dati recenti che hanno messo in dubbio la sicurezza e la tollerabilità di questa molecola nelle popolazioni trattate, l'impiego di questo farmaco nei pazienti β -talassemici dovrebbe essere limitato, e sottoposto a stretto monitoraggio clinico (**categoria IA**).

In uno studio osservazionale non-controllato recentemente pubblicato, il *denosumab* (60 mg s.c. ogni sei mesi), inibitore di RANKL e potente anti-riassorbitivo, ha dimostrato di migliorare la BMD misurata con DXA e di ridurre il turnover scheletrico in pazienti β -talassemici affetti da osteoporosi (**categoria IC**). Allo stato attuale, denosumab puo' essere considerato come trattamento di seconda linea in pazienti β -talassemici non-responders ai bisfosfonati o affetti da ridotta funzione renale (**categoria II**).

Sono stati infine descritti in letteratura casi sporadici di pazienti trattati con *calcitonina* (14 casi) o *teriparatide* (2 casi). La totale assenza di solidi studi randomizzati e controllati non supporta l'utilizzo di queste molecole nella pratica clinica quotidiana (**categoria II**).

Tuttavia, nel caso del *teriparatide* va segnalato che il suo impiego (20 ug s.c. die per 24 mesi) potrebbe avere un razionale in pazienti β -talassemici affetti da osteoporosi grave con fratture multiple, in cui l'utilizzo di un anti-riassorbitivo (bisfosfonato o denosumab) sia controindicato per una delle seguenti ragioni: (i) la prolungata esposizione ad un agente anti-riassorbitivo; (ii) la presenza di un raro effetto collaterale potenzialmente associato all'uso prolungato degli anti-riassorbitivi (es. osteonecrosi della mandibola o frattura sottotrocanterica diafisaria atipica del femore) (**categoria II**).

2.5.3 Strategia Terapeutica per la malattia ossea in pazienti affetti da β -talassemia Intermedia

Alcuni, ma non tutti gli studi randomizzati e controllati, hanno incluso pazienti affetti sia da β -talassemia major sia da β -talassemia intermedia. Alla luce dei risultati, sembra plausibile aspettarsi una risposta clinica all'anti-riassorbitivo simile in entrambi i subset di pazienti.

In uno studio non controllato condotto con pamidronato e.v. è emersa una ridotta risposta istomorfometrica (volume osseo) dei pazienti affetti da β -talassemia intermedia rispetto ai soggetti con β -talassemia major (**categoria IB**). Gli studi condotti con i bisfosfonati (acido zoledronico e neridronato) non hanno invece rilevato significative differenze tra questi due subset di pazienti. Pertanto resta valida l'indicazione generale all'uso di acido zoledronico e neridronato anche nella β -talassemia intermedia (**categoria IA**).

2.5.4 Il Trattamento della Malattia ossea in Popolazioni β -talassemiche "Particolari"

- **Gravidanza.** La sicurezza dei bisfosfonati nelle *donne in gravidanza* non è mai stata accertata. Sebbene non vi siano evidenze solide che abbiano dimostrato rischi per la donna e il feto, l'utilizzo di questi farmaci andrebbe limitato fortemente nella donne fertili che abbiano in programma una gravidanza. Sulla base dei rischi/benefici, considerando anche il rischio di frattura e le aspettative della paziente, l'utilizzo di bisfosfonati va valutato caso per caso con lo specialista (**categoria II**).
- **Età pediatrica.** L'esperienza nel trattamento dell'osteoporosi nei pazienti β -talassemici in età pediatrica è estremamente limitata. In letteratura sono presenti alcuni reports, che descrivono esperienze con i *bisfosfonati in pazienti pediatrici* affetti da β -talassemia major. In questi soggetti non esistono contro-indicazioni assolute all'uso dei bisfosfonati (a dosi

adeguate secondo il peso), come testimoniato dall'utilizzo di alcune di queste molecole in altre patologie ossee di pertinenza pediatrica quali l'osteogenesi imperfetta o la displasia fibrosa. L'eventuale introduzione di bisfosfonato in paziente di età inferiore ai 18 anni dovrà essere valutato caso per caso, ed eventualmente iniziato solo quando strettamente necessario (es. frattura da fragilità). È invece, al momento, assolutamente da escludere una terapia con teriparatide in età pediatrica (black-box FDA su osteosarcoma; www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/UCM173371.pdf).

- **Insufficienza renale.** Le attuali linee guida e le indicazioni delle stesse aziende produttrici dei bisfosfonati ne limitano l'utilizzo ai pazienti che si presentino con una clearance della creatinina inferiore a 30/35 ml/min. Al momento, pertanto appare controindicato l'uso dei bisfosfonati al di sotto di tale cut-off. In questo contesto, invece, potrebbe trovare indicazione l'uso del *denosumab* che non ha limiti di tossicità renale, tenendo presente i potenziali rischi di *eccessiva soppressione del turnover (malattia dinamica dell'osso) e di ipocalcemia*.

2.5.5 La terapia ferrochelante e la malattia ossea nel paziente con sindromi β -talassemiche

La revisione della letteratura ha evidenziato che la DFO può determinare una tossicità a livello osseo e cartilagineo. Infatti, quadri di grave displasia ossea sono stati osservati quando la DFO è stata utilizzata nei bambini con β -talassemia major (età < 2aa) in assenza di un sovraccarico di ferro e/o a dosaggi elevati (DFO > 50-70 mg/Kg/die).

A livello della colonna vertebrale la tossicità da DFO può manifestarsi con una riduzione dell'altezza dei corpi vertebrali che esita in una sproporzione gambe-tronco valutabile fenotipicamente ed evidenziata dalla misurazione del sitting-height con quadri radiologici tipici (**categoria IA**).

In letteratura esistono diversi studi *in vitro* che dimostrano come il sovraccarico di ferro *per se* possa influenzare negativamente l'attività osteoblastica ed osteoclastica in cellule derivate da soggetti normali e da pazienti affetti da β -talassemia major.

Al momento non sono disponibili studi clinici prospettici randomizzati e controllati che consentano di stabilire l'impatto dei chelanti del ferro (DFX, DFP) sul metabolismo osseo (**categoria II**).

2.5.6 La terapia nel paziente con sindromi falcemiche

La revisione sistematica della letteratura sulla prevalenza del deficit di vitamina D nei pazienti con SCD ha rilevato che il 56%-96% dei pazienti, adulti e pediatrici, hanno un deficit di vitamina D (< 20 ng/ml). La carenza di vitamina D sembra essere associata ad una maggiore incidenza di crisi acute di dolore osseo e di dolore scheletrico cronico (**categoria IB**).

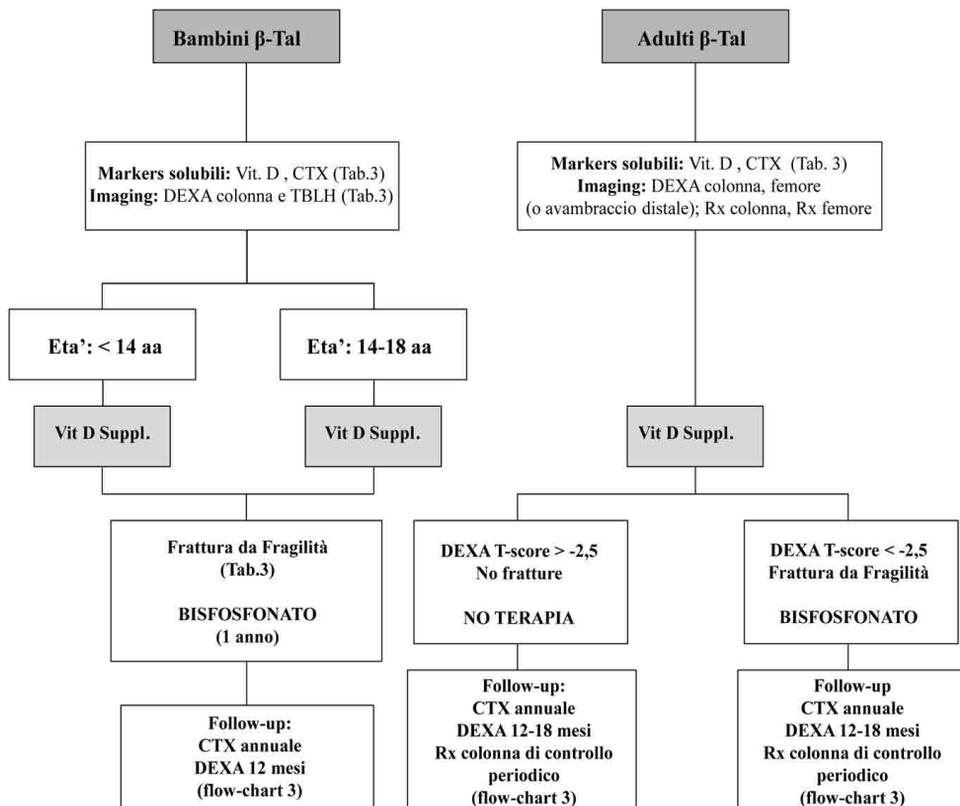
Inoltre, non sono disponibili studi sul subset dei pazienti con SCD da trattare con agenti antiriassorbitivi.

In assenza di trials disegnati ad hoc, al momento il pannello di esperti ritiene consigliabile aderire alle raccomandazioni riportate nelle sezioni dedicate alla β -talassemia sia per quanto concerne la supplementazione con vitamina D che per la strategia terapeutica (**categoria II**).

3. FLOW-CHARTS DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METABOLICA OSSEA CON EMOGLOBINOPATIA

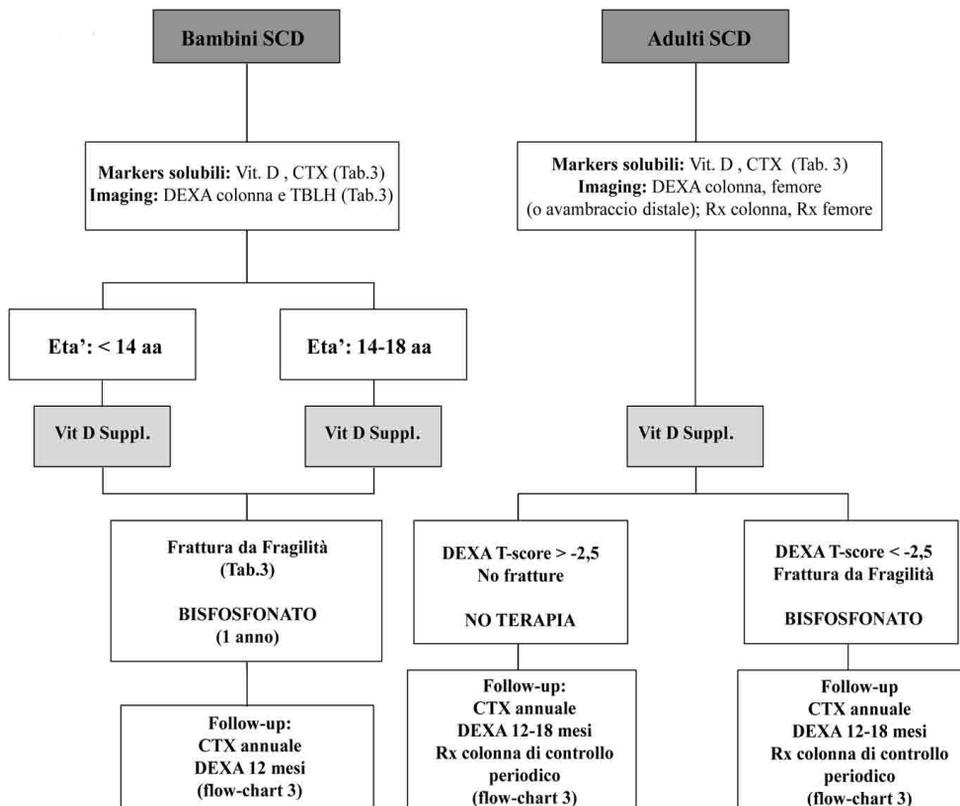
3.1 Flow-chart 1

Diagnosi e Trattamento della Malattia Metabolica Ossea in Pazienti Pediatrici ed Adulti con β -Talassemia Major e Intermedia



3.2 Flow-chart 2

Diagnosi e Trattamento della Malattia Metabolica Ossea in Pazienti Pediatrici ed Adulti con Sindromi Falcemiche.



4. FOLLOW-UP

Il gruppo di lavoro ha eseguito un'estesa revisione della letteratura da cui non emergono evidenze (tipo A, B, C) per quanto concerne il follow-up dei pazienti affetti da emoglobinopatie e malattia ossea. Pertanto il follow-up proposto per questi pazienti è basato su consenso di esperti (evidenza di tipo II: Opinioni di studiosi autorevoli, case reports, studi descrittivi o indicazioni di comitati di esperti). Il follow-up dei pazienti affetti da emoglobinopatia con coinvolgimento osseo è illustrato nelle Flow-chart 3 e 4.

Gli studi presi in esame sono stati condotti su una popolazione affetta da β -talassemia major con piccoli sottogruppi di pazienti affetti da β -talassemia intermedia, ed in generale con un breve follow-up. A questi fa eccezione uno studio che considera una popolazione di 277 pazienti (β -talassemia major, intermedia, HbH, E/ β -talassemia) per 19 anni. Gli esperti concordano che le raccomandazioni per i pazienti affetti da β -talassemia possano essere trasferite anche a pazienti affetti da SCD, almeno per i primi 4-5 anni di follow-up dopo la diagnosi di malattia ossea, anche sulla base della mancanza di studi disponibili in questo gruppo di malati.

Il follow-up e l'intensità di cura della malattia ossea in pazienti con emoglobinopatia si basano sulla valutazione di: CTX, PINP (o BALP) e DXA (da misurarsi negli stessi siti della valutazione iniziale e con la medesima strumentazione, Tabella 3). Tali parametri laboratoristico-strumentali devono essere considerati in combinazione con la quantificazione del dolore osseo (scala VAS-dolore, utilizzabile anche la Numerical Rating Scale-NRS) e il fabbisogno di terapia antalgica. Trovano inoltre indicazione nel follow-up del paziente affetto da emoglobinopatia con compromissione ossea, l'esecuzione periodica di Rx della colonna dorso-lombare e, in caso di dolore e/o sospetta frattura sotto trocanterica femorale, l'esecuzione di Rx del femore (in particolare in pazienti in terapia con bisfosfonati, Flow-chart 3). Nel paziente β -talassemico non è definibile la corretta durata della terapia anti-riassorbitiva con bisfosfonati, dal momento che i risultati degli studi randomizzati e controllati pubblicati descrivono un'esposizione ai bisfosfonati di 1 o 2 anni, con un follow-up massimo di tre anni. In relazione a recenti reports che hanno descritto tre casi di osteonecrosi della mandibola e cinque casi di frattura atipica di femore in pazienti β -talassemici trattati con bisfosfonati, è opinione del pannello di esperti che la terapia con bisfosfonati in questa categoria di pazienti non debba superare i 2-3 anni

consecutivi **categoria II**) (Flow-chart 3). Il management del paziente β -talassemico con coinvolgimento osseo dovrebbe pertanto prevedere periodi di trattamento (2-3 anni) con bisfosfonati associati a supplementazione con vitamina D, intervallati da periodi di "vacanza terapeutica" da bisfosfonati mantenendo l'integrazione con vitamina D (Flow-chart 3).

Al termine del periodo di trattamento di 2-3 anni con bisfosfonati in presenza di una DXA migliorata o stazionaria si procede con il mantenimento della supplementazione con vitamina D ed il monitoraggio con DXA ogni 12-18 mesi in combinazione con contestuale dosaggio di CTX (Flow-chart 3). Se nel corso del monitoraggio si dovesse evidenziare un peggioramento della DXA con valori di CTX aumentati o stazionari il pannello di esperti consiglia di riprendere un ciclo di terapia con bisfosfonati per ulteriori 1 anno + 1 anno (**categoria II**). Qualora si osservasse un ulteriore aumento del CTX, con DXA stazionaria o in peggioramento, si consiglia l'utilizzo di terapia di II linea (denosumab/teriparatide) (**categoria II**) (Flow-chart 3). La comparsa di frattura dopo un trattamento con bisfosfonati rappresenta un'indicazione alla terapia di II linea (denosumab/teriparatide) (**categoria II**).

Nell'ambito dei pazienti affetti da SCD non essendo disponibili studi di follow-up, il pannello degli esperti propone di strategie di follow-up mutate dall'esperienza di management della malattia ossea in pazienti affetti da β -talassemia (**categoria II**). La flow-chart 4 propone in dettaglio il follow-up dei pazienti affetti da SCD con malattia ossea. In particolare il pannello richiama l'attenzione sulle situazioni cliniche caratterizzate dal peggioramento della DXA con aumento del CTX in presenza di supplementazione con vitamina D (Flow-chart 4).

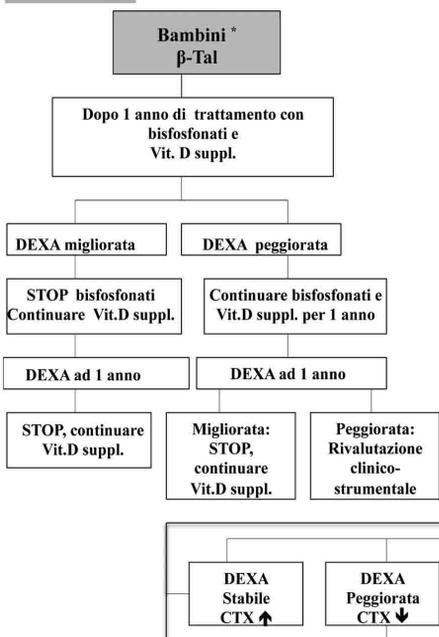
In età pediatrica, il follow-up e l'intensità di cura della malattia ossea e frattura in soggetti con emoglobinopatia si basano sull'uso della DXA associata a CTX. In questi soggetti, in presenza di risposta favorevole alla terapia con bisfosfonati si procede con il solo monitoraggio DXA, mentre nel caso di non risposta clinica è possibile effettuare un ulteriore ciclo di bisfosfonati per 1 anno con supplementazione di vitamina D e rivalutazione clinico-strumentale (Flow-chart 3 e 4).

5. FLOW-CHARTS DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METABOLICA OSSEA CON EMOGLOBINOPATIA

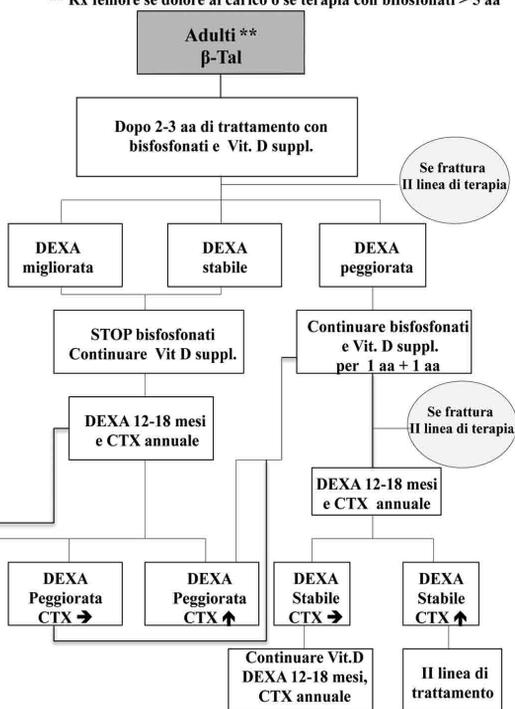
5.1 Flow-chart 3

Follow up della Malattia Metabolica Ossea in Pazienti Pediatrici ed Adulti con β -Talassemia Major e Intermedia.

Flow-chart 3 *Rx polso (cartilagini accrescimento)



**Rx colonna DL ogni 5 aa o in caso di dolore o sospetta frattura
** Rx femore se dolore al carico o se terapia con bifosfonati > 5 aa

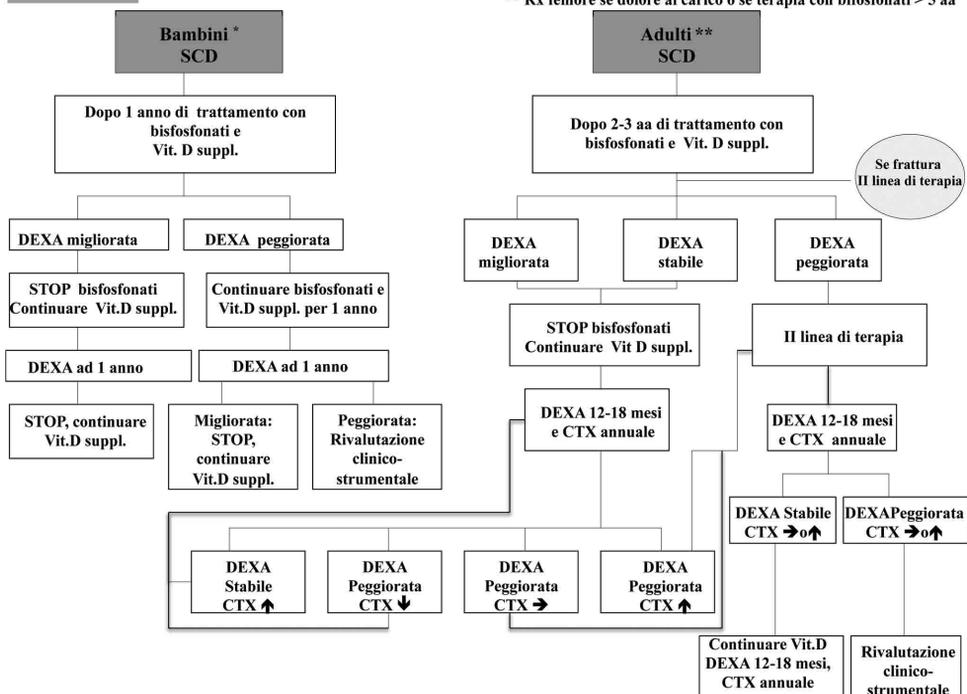


5.2 Flow-chart 4

Follow up della Malattia Metabolica Ossea in Pazienti Pediatrici ed Adulti con Sindromi Falcemiche.

Flow-chart 4 *Rx polso (cartilagini accrescimento)

**Rx colonna DL ogni 5 aa o in caso di dolore o sospetta frattura
** Rx femore se dolore al carico o se terapia con bifosfonati > 5 aa



6. BIBLIOGRAFIA

Introduzione

1. Akisanmi IA LA, Gulberg R, Platt M, Barabino G. Age and sex determinants of bone phenotype in a transgenic mouse model of sickle cell disease. *American Society of Hematology: Blood*; 2012;a3249
2. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129(4):482-90
3. Ballas SK, Smith ED. Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis. *Blood* 1992;79(8):2154-63
4. Bartell SM, Kim HN, Ambrogini E, Han L, Iyer S, Serra Ucer S et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H2O2 accumulation. *Nat Commun* 2014;5:3773
5. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol* 2011;4(3):353-66
6. Bruzzaniti A, Baron R. Molecular regulation of osteoclast activity. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(1-2):123-39
7. Compston JE, Mellish RW, Garrahan NJ. Age-related changes in iliac crest trabecular microanatomic bone structure in man. *Bone* 1987;8(5):289-92
8. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16(1):97-103
9. Dalle Carbonare L, Innamorati G, Valenti MT. Transcription factor Runx2 and its application to bone tissue engineering. *Stem Cell Rev* 2012;8(3):891-7
10. Dalle Carbonare L, Mattè A, Valenti MT, Siciliano A, Mori A, Schweiger V, et al. Hypoxia-reperfusion affects osteogenic lineage and promotes sickle cell bone disease. *Blood* 2015;126(20):2320-8
11. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Gasparetto A, Valenti MT. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Health Patient Saf* 2010;2:121-37
12. Danjou F, Anni F, Perseu L, Satta S, Dessì C, Lai ME, et al. Genetic modifiers of β -thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica* 2012;97(7):989-93
13. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(3):226-36
14. De Franceschi L, Corrocher R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004;89(3):48-356

15. De Franceschi L, Platt OS, Malpeli G, Janin A, Scarpa A, Leboeuf C et al. Protective effects of phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibition in the early phase of pulmonary arterial hypertension in transgenic sickle cell mice. *FASEB J* 2008;22(6):1849-60
16. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013;28(1):2-17
17. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 1990;40:63-279
18. Ebert R, Zeck S, Krug R, Meissner-Weigl J, Schneider D, Seefried L et al. Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation. *Bone* 2009;44(5):858-64
19. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Jaovisidha S, Chuansumrit A, Poomthavorn P, Chitrapazt N, et al. Unrecognized vertebral fractures in adolescents and young adults with thalassemia syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(3):212-7
20. Franco SS, De Falco L, Ghaffari S, Brugnara C, Sinclair DA, Mattè A, et al. Resveratrol accelerates erythroid maturation by activation of FoxO3 and ameliorates anemia in beta-thalassemic mice. *Haematologica* 2014;99(2):267-75
21. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11
22. Galanello R. Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S7-S11
23. Garrahan NJ, Mellish RW, Compston JE. A new method for the two-dimensional analysis of bone structure in human iliac crest biopsies. *J Microsc* 1986;142(Pt 3):341-9
24. Hebbel RP, Vercellotti G, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemoprophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9(4):271-92
25. Hebbel RP. Adhesion of sickle red cells to endothelium: myths and future directions. *Transfus Clin Biol* 2008;15(1-2):14-8
26. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990;145(10):3297-303

27. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 3:975-7
28. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998 Dec;103(4):911-5
29. Kalish BT, Matte A, Andolfo I, Iolascon A, Weinberg O, Ghigo A et al. Dietary omega-3 fatty acids protect against vasculopathy in a transgenic mouse model of sickle cell disease. *Haematologica* 2015;100(7):870-80
30. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(7):901-6
31. Liu J, Zhang J, Ginzburg Y, De Franceschi L, Chasis JA, Mohandas N, An X. Quantitative analysis of murine terminal erythroid differentiation in vivo: novel method to study normal and disordered erythropoiesis. *Blood* 2013;121(8):e43-9
32. Mantila Roosa SM, Liu Y, Turner CH. Gene expression patterns in bone following mechanical loading. *J Bone Miner Res* 2011;26(1):100-12
33. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006;81(4):236-41
34. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-7
35. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-223
36. Neves FS, Oliveira LS, Torres MG, Toralles MB, da Silva MC, Campos MI, et al. Evaluation of panoramic radiomorphometric indices related to low bone density in sickle cell disease. *Osteoporos Int* 2012;23(7):2037-42
37. Nouraie M, Cheng K, Niu X, Moore-King E, Fadojutimi-Akinsi MF, Minniti CP, et al. Predictors of osteoclast activity in patients with sickle cell disease. *Haematologica* 2011;96(8):1092-8
38. Nur E, Mairuhu W, Biemond BJ, van Zanten AP, Schnog JJ, Brandjes DP et al. Urinary markers of bone resorption, pyridinoline and deoxypyridinoline, are

- increased in sickle cell patients with further increments during painful crisis. *Am J Hematol* 2010;85(11):902-4
39. Origa R, Baldan A, Marsella M, Borgna-Pignatti C. A complicated disease: what can be done to manage thalassemia major more effectively? *Expert Rev Hematol* 2015;8(6):851-62
 40. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, et al. Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:451-6
 41. Osunkwo I. An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(6):539-46
 42. Park H, Noh AL, Kang JH, Sim JS, Lee DS, Yim M. Peroxiredoxin II negatively regulates lipopolysaccharide-induced osteoclast formation and bone loss via JNK and STAT3. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(1):63-77
 43. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342(25):1904-07
 44. Rifas L, Weitzmann MN. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3324-35
 45. Sabaa N, de Franceschi L, Bonnin P, Castier Y, Malpeli G, Debbabi H, et al. Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease. *J Clin Invest* 2008;118(5):1924-33
 46. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136(4):666-672
 47. Sehitoğlu I, Tunkaya L, Bedir R, Kalkan Y, Cure MC, Yucel AF, et al. Zoledronic Acid aggravates kidney damage during ischemia reperfusion injury in rat. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2015;34(1):53-61
 48. Siciliano A, Malpeli G, Platt OS, Lebouef C, Janin A, Scarpa A, et al. Abnormal modulation of cell protective systems in response to ischemic/reperfusion injury is important in the development of mouse sickle cell hepatopathy. *Haematologica* 2011;96(1):24-32
 49. Skordis N, Toumba M. Bone disease in thalassaemia major: recent advances in pathogenesis and clinical aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;8 Suppl 2:300-6
 50. Stocker JW, De Franceschi L, McNaughton-Smith GA, Corrocher R, Beuzard Y, Brugnara C. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red

- blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. *Blood* 2003;101(6):2412-18
51. Terpos E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, Karkantaris C, et al. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003;70(1):34-42
 52. Tzoulis P, Ang AL, Shah FT, Berovic M, Prescott E, Jones R, et al. Prevalence of low bone mass and vitamin D deficiency in β -thalassemia major. *Hemoglobin* 2014;38(3):173-8
 53. Valenti MT, Garbin U, Pasini A, Zanatta M, Stranieri C, Manfro S et al. Role of ox-PAPCs in the differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) and Runx2 and PPARgamma2 expression in MSCs-like of osteoporotic patients. *PLoS One* 2011;6(6):e20363
 54. Valenti MT, Giannini S, Donatelli L, Zanatta M, Bertoldo F, Sella S et al. The effect of risedronate on osteogenic lineage is mediated by cyclooxygenase-2 gene upregulation. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R163
 55. Valenti MT, Zanatta M, Donatelli L, Viviano G, Cavallini C, Scupoli MT, et al. Ascorbic acid induces either differentiation or apoptosis in MG-63 osteosarcoma lineage. *Anticancer Res* 2014;34(4):1617-27
 56. Vegger JB, Nielsen ES, Bruel A, Thomsen JS. Additive effect of PTH (1-34) and zoledronate in the prevention of disuse osteopenia in rats. *Bone* 2014;66:287-95
 57. Vesterby A, Gundersen HJ, Melsen F. Star volume of marrow space and trabeculae of the first lumbar vertebra: sampling efficiency and biological variation. *Bone* 1989;10(1):7-13
 58. Vinchi F, De Franceschi L, Ghigo A, Townes T, Cimino J, Silengo L et al. Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. *Circulation*. 2013;127(12):1317-29
 59. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):704-12
 60. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Strauss BJ, Bowden D, et al. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. *Osteoporos Int* 2013;24(7):1965-71
 61. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Kerr PG, Doery JC, et al. Thalassemia bone disease: a 19-year longitudinal analysis. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2468-73

62. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 Suppl 3:795-801
63. Wonke B. Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;103(4):897-901
64. Xiao G, Cheng H, Cao H, Chen K, Tu Y, Yu S et al. Critical role of filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1)/migfilin in regulation of bone remodeling. *J Biol Chem* 2012;287(25):21450-60.

Diagnosi

65. Abolhasani Foroughi A, Ghaffari H, Haghpanah S, Nazeri M, Ghaffari R, Bardestani M et al. Comparative study of radiographic and laboratory findings between Beta thalassemia major and Beta thalassemia intermedia patients with and without treatment by hydroxyurea. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(2):e23607
66. Adams-Graves P, Daniels AB, Womack CR, Freire AX. Bone Mineral Density Patterns in Vitamin D Deficient African. *Am J Med Sci.* 2014;347(4):262-6
67. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;129(4):482-90
68. Angelopoulos NG, Goula A, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D et al. Markers of bone metabolism in eugonadal female patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:481-91
69. Angelopoulos NG, Goula A, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D et al. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF- kappaB ligand system in patients with beta-thalassemia major. *J Bone Miner Metab* 2007;25:60-7
70. Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Goula A, Kaltzidou V, Kaltsas D et al. Evaluation of bone mineral density of the lumbar spine in patients with beta- thalassemia major with dual-energy x-ray absorptiometry and quantitative computed tomography: a comparison study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:73-8
71. Argentiero A, Neglia C, Peluso A, di Rosa S, Ferrarese A, Di Tanna G, Caiaffa V, Benvenuto M, Cozma A, Chitano G, Agnello N, Paladini D, Baldi N, Distante A, Piscitelli P. The Ability of Lumbar Spine DXA and Phalanx QUS to Detect Previous Fractures in Young Thalassemic Patients With Hypogonadism, Hypothyroidism,

- Diabetes, and Hepatitis-B: A 2-Year Subgroup Analysis From the Taranto Area of Apulia Region *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(6):e260-4
72. Baldini M, Olivieri FM, Forti S, Serafino S, Seghezzi S, Marcon A et al. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) to evaluate bone health in thalassemia major. *Calcif Tissue Int* 2014;95:540-6
 73. Bansal D, Venkateshwaran S, Khandelwal N, Marwaha RK. Quantitative Computed Tomography Is Unreliable for Measurement of Bone Mineral Density in Inadequately Chelated Adolescent Patients With b-Thalassemia Major: A Case–Control Study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(3):409-12
 74. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Jan 20. pii: kev410. [Epub ahead of print]
 75. Chatterjee R, Katz M, Bajoria R. Use of hormone replacement therapy for correction of high turnover bone disease in hypogonadal beta-Thalassemia major patients presenting with osteoporosis: comparison with idiopathic premature ovarian failure. *Hemoglobin* 2011;35:653-8
 76. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in beta-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* 2012;159:462-71
 77. Christoforidis A, Perifanis V, Papadopoulou E, Dimitriadou M, Kazantzidou E, Vlachaki E et al. Poor correlations between measurements of bone quality by quantitative ultrasound sonography and dual energy X-ray absorptiometry in patients with beta- thalassaemia major. *Eur J Haematol* 2009;82(1):15-21
 78. Elshal MF, Bernawi AE, Al-Ghamdy MA, Jalal JA. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle- cell anaemia. *Arch Med Sci* 2012;8(2):270-6
 79. Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, Cappellini MD et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in beta-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel- arm, open-label study. *Br J Haematol* 2012;158:274-82
 80. Fung EB, Vichinsky EP, Kwiatkowski JL, Huang J, Bachrach LK, Sawyer AJ et al. Characterization of low bone mass in young patients with thalassemia by DXA, pQCT and markers of bone turnover. *Bone* 2011;48:1305-12
 81. Fung EB, Xu Y, Kwiatkowski JL, Vogiatzi MG, Neufeld E, Olivieri N et al.

- Thalassemia Clinical Research Network. Relationship between chronic transfusion therapy and body composition in subjects with thalassemia. *J Pediatr* 2010;157(4):641-7
82. Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT. The spine in beta-thalassemia syndromes. *Spine* 2012 (Phila Pa 1976);37:334-9
83. Hamed EA, Mohamed NA, El-Metwally TH, Kamal MM. Iron chelation therapy in Upper Egyptian transfusion-dependent pediatric homozygous beta-thalassemia major: impact on serum L-carnitine/free fatty acids, osteoprotegerin/the soluble receptor activator of nuclear factor-kappa beta ligand systems, and bone mineral density. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:267-73
84. Hershkovitz I, Rothschild BM, Latimer B, Dutour O, Léonetti G, Greenwald CM et al. Recognition of sickle cell anemia in skeletal remains of children. *Am J Phys Anthropol* 1997;104(2):213-26
85. Leung TF, Hung EC, Lam CW, Li CK, Chu Y, Chik KW et al. Bone mineral density in children with thalassaemia major: determining factors and effects of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:331-6
86. Merchant R, Udani A, Puri V, D'cruz V, Patkar D, Karkera A. Evaluation of osteopathy in thalassemia by bone mineral densitometry and biochemical indices. *Indian J Pediatr* 2010;77:987-91
87. Mirhosseini NZ, Shahar S, Ghayour-Mobarhan M, Banihashem A, Kamaruddin NA, Hatef MR et al. Bone-related complications of transfusion-dependent beta thalassemia among children and adolescents. *J Bone Miner Metab* 2013;31:468-76
88. Morabito N, Russo GT, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, Morini E et al. The "lively" cytokines network in beta- Thalassemia Major-related osteoporosis. *Bone* 2007;40:1588-94
89. Nakavachara P, Viprasakit V. Children with hemoglobin E/beta-thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: a study from Thailand. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1683-8
90. Neves FS, Oliveira LS, Torres MG, Toralles MB, da Silva MC, Campos MI et al. Evaluation of panoramic radiomorphometric indices related to low bone density in sickle cell disease. *Osteoporos Int* 2012;23(7):2037-42
91. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A et al. Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:451-6

92. Osunkwo I. An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(6):539-46
93. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, Habr D, Inati A, Koussa S et al. Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 2006;85:605-9
94. Ozdemir MA, Yilmaz K, Abdulrezzak U, Muhtaroglu S, Patiroglu T, Karakukcu M et al. The efficacy of vitamin K2 and calcitriol combination on thalassemic osteopathy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:623-7
95. Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, Vakalopoulou S, Garipidou V, Athanassiou- Metaxa M et al. Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol* 2007;86:23-30
96. Pietrapertosa AC, Minenna G, Colella SM, Santeramo TM, Renzi R, D'Amore M. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of osteoporosis in patients with thalassaemia major. *Panminerva Med* 2009;51:17-23
97. Pratelli L, Verri E, Fortini M, Marconi S, Zolezzi C, Fornasari PM et al. Chelation therapy and bone metabolism markers in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1335-42
98. Salama OS, Al-Tonbary YA, Shahin RA, Eldeen OA. Unbalanced bone turnover in children with beta-thalassemia. *Hematology* 2006;11:197-202
99. Sani FM, Sarji SA, Bilgen M. Quantitative ultrasound measurement of the calcaneus in Southeast Asian children with thalassemia: comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Ultrasound Med* 2011;30(7):883-94
100. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136(4):666-72
101. Schündeln MM, Goretzki SC, Hauffa PK, Wieland R, Bauer J, Baeder L et al. Impairment of bone health in pediatric patients with hemolytic anemia. *PLoS One* 2014;9(10):e108400
102. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakou A, Toumba M. Hormonal dysregulation and bones in thalassaemia-an overview. *Pediatr Endocrinol* 2008;Rev 6 Suppl 1:107-15
103. Skordis N, Toumba M. Bone disease in thalassaemia major: recent advances in pathogenesis and clinical aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;8 Suppl 2:300-6
104. Thongchote K, Svasti S, Teerapornpuntakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Running exercise alleviates trabecular bone loss and osteopenia in hemizygous α -globin knockout thalassemic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(12):e1406-17

105. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *J Osteoporos* 2010;2010:537673
106. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M, Tsiftsakis E, Alexakos P, Terpos E. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2008;93:1588-90
107. Voskaridou E, Christoulas D, Plata E, Bratengeier C, Anastasilakis AD, Komninaka V et al. High circulating sclerostin is present in patients with thalassemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density. *Horm Metab Res* 2012;44:909-13
108. Voskaridou E, Komninaka V, Karavas A, Terpos E, Akianidis V, Christoulas D. Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with beta-thalassemia major and severe iron burden. *Transfusion* 2014;54:646-9
109. Voskaridou E, Kyrtsolis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001;112:36-41
110. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Kerr PG, Doery JC et al. Thalassaemia bone disease: a 19-year longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2014;29:2468-73
111. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:43-58
112. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:37-47
113. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16:455-66

Terapia

114. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). [Guidelines on prevention and treatment of

- vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo* 2011;63(3):129-47
115. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42(3):279-87
 116. Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, Osunkwo I. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010429
 117. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822
 118. Borriello A, Caldarelli I, Speranza MC, Scianguetta S, Tramontano A, Bencivenga D et al. Iron overload enhances human mesenchymal stromal cell growth and hampers matrix calcification. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(6):1211-23
 119. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118:1192-1201
 120. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassaemia. *Acta Haematol* 1995;93:20-4
 121. Carmina E, Di Fede G, Napoli N, Renda G, Vitale G, Lo Pinto C et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major. *Calcif Tissue Int* 2004;74(1):68-71
 122. Casale M, Citarella S, Filosa A, De Michele E, Palmieri F, Ragozzino A, et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with beta-thalassaemia major, *Am J Hematol* 2014;89(12):1102-6
 123. Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol* 2002;32(7):492-7
 124. Chatterjee R, Bajoria R, Shah FT, Porter JB, Fedele S. High index of suspicion for early diagnosis of alendronate-induced stage zero osteonecrosis of jaw in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2014;166:292-4

125. Chatterjee R, Bajoria R. Osteopenia-osteoporosis syndrome in patients with thalassemia: understanding of type of bone disease and response to treatment. *Hemoglobin* 2009;33[Suppl.1]:136-8
126. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in beta-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* 2012;159:462-71
127. Cheng S, Lyytikäinen A, Kröger H, Lamberg-Allardt C, Alén M, Koistinen A et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1115-26
128. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65
129. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833-8
130. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126(7):497-504
131. D'Eufemia P, Finocchiaro R, Celli M, Raccio I, Zambrano A, Tetti M et al. Taurine deficiency in thalassemia major- induced osteoporosis treated with neridronate. *Biomed Pharmacother* 2010;64:271-4
132. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996;155(5):368-72
133. De Vernejoul MC, Pointillart A, Cywiner Golenzer C. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol* 1984;116(3):377-84
134. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988;113(4):661-9
135. Di Stefano M, Chiabotto P, Roggia C, Garofalo F, Lala R, Piga A, et al. Bone mass and metabolism in thalassaemic children and adolescents treated with different iron-chelating drugs. *J Bone Miner Metab* 2004;22(1):53-7

136. Dimitriadou M, Christoforidis A, Economou M, Tsatra I, Vlachaki E, Fidani L et al. Elevated serum parathormone levels are associated with myocardial iron overload in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Haematol* 2010;84(1):64-71
137. Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, Cappellini MD, et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in beta-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol* 2012;158:274-82
138. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, Bowden DK, Kean AM, Obaid M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassaemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006;79:138-44
139. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassaemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1368(1):73-81
140. Giusti A, Barone A, Balocco M, Pinto V, Pilotto A, Forni GL. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy in patients with beta thalassaemia-associated osteoporosis: Report of three cases [abstract]. 10th Cooley's Anemia Symposium. 2015 *N Y Acad Sci* #19
141. Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin Interv Aging* 2014;10:105-15
142. Giusti A. Bisphosphonates in the management of thalassaemia-associated osteoporosis: a systematic review of randomised controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2014;32:606-15
143. Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014 Oct;134(4):e1229-43.
144. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2716-21
145. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:e447-52
146. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z; European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Guide for Vitamin D in childhood www.rcpch.ac.uk/vitamin-d October 2013

147. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30
148. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81
149. Isomura H, Fujie K, Shibata K, Inoue N, Iizuka T, Takebe G, et al. Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. *Toxicology* 2004;197(2):93-100
150. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR), Varenna M, Bertoldo F, Di Monaco M, Giusti A, Martini G, Rossini M. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. *Reumatismo* 2013;65:143-66
151. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354(7):669-83
152. Jensen E, Tuck M, Agnew E, Koneru S, Morris W, Yardumian A et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;103:911-5
153. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian J et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-7
154. Kearns AE and Khosla S. Potential anabolic effects of androgens on bone. *Mayo Clin Proc* 2004;79(Suppl):14-8
155. Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, Kim EH, Lee SH, Kim HK et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012;27(11):2279-90
156. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M and Frisina N. Effects of Hormonal Replacement Therapy on Bone Metabolism in Young Adults with Beta-thalassemia Major. *Osteoporos Int* 2001;12:570-5
157. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(4):277-91
158. Leung TF, Chu Y, Lee V, Cheng FW, Leung WK, Shing MM et al. Long-term effects of pamidronate in thalassaemic patients with severe bone mineral density deficits. *Hemoglobin* 2009;33:361-69

159. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–48
160. Lowry F. Vitamin D, heart dysfunction tied in thalassemia. *Fam Pract News* . March 1 2008 [http:// www.thalassemiapatientfriends.com](http://www.thalassemiapatientfriends.com)
161. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Karnsombat P, Choubtum L, Sriphrapradang A, et al. Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3966-72
162. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia- induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:183-87
163. Messer JG, Cooney PT, Kipp DE. Iron chelator deferoxamine alters iron-regulatory genes and proteins and suppresses osteoblast phenotype in fetal rat calvaria cells. *Bone* 2010;46(5):1408–15
164. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417
165. Morabito N, Catalano A, Gaudio A, Morini E, Bruno LM, Basile G et al. Effects of strontium ranelate on bone mass and bone turnover in women with thalassemia major-related osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print]
166. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia- induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:644-9
167. Moulas A, Challah A, Chaliasos N, Lapatsanis PD.. Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25- dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in beta-thalassaemia. *Acta Paediatr* 1997;86(6):594-9
168. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2005;74(5):430-7
169. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, Garzia P, Forni GL, Traverso T, et al. Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 3:817-25

170. Nugent C, Roche K, Wilson S, Fitzgibbon M, Griffin D, NiChaidhin N et al. The effect of intramuscular vitamin D (cholecalciferol) on serum 25OH vitamin D levels in older female acute hospital admissions. *Irish J Med Sci* 2010;179(1):57-61
171. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14(1):48-56
172. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A et al. Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:451-6
173. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, Habr D, Inati A, Koussa S et al. Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 2006;85:605-9
174. Pennisi P, Pizzarelli G, Spina M, Riccobene S, Fiore CE. Quantitative ultrasound of bone and clodronate effects in thalassemia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2003;21:402-8
175. Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, Vakalopoulou S, Garipidou V, Athanassiou- Metaxa M et al. Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol* 2007;86:23-30
176. Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, Tziomalos K, Garypidou V, Athanassiou-Metaxa M et al. Treatment of beta-thalassaemia- associated osteoporosis with zoledronic acid. *Br J Haematol* 2004;125:91-2
177. Poggi M, Sorrentino F, Pugliese P, Smacchia MP, Daniele C, Equitani F et al. Longitudinal changes of endocrine and bone disease in adults with β -thalassemia major receiving different iron chelators over 5 years. *Ann Hematol* 2016;95(5):757-63
178. Praticò G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Morana M, and Caruso-Nicoletti M. Bonemetabolism markers in thalassemia. *La Pediatria Medica e Chirurgica* 2001;23(1):35-39
179. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3015-20
180. Rossi F, Perrotta S, Bellini G, Luongo L, Tortora C, Siniscalco D et al. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through

- interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels. *Haematologica* 2014;99(12):1876–84
181. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):565-76
182. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):4
183. Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A, Savva SC, Efstathiou E, Savvides I et al. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6[Suppl. 1]:144-8
184. Soliman A, Adel A, Wagdy M, Al Ali M, ElMulla N. Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta- thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6 (Suppl 1):149-54
185. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M. Vitamin d status in thalassemia major: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5(1):e2013057
186. Soliman AT, Adel A, Wagdy M, Alali M, Aziz Bedair EM. Manifestations of severe vitamin D deficiency in adolescents: effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *J Trop Ped* 2011;57:303-6
187. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011;10:280-91
188. Tantawy AA, El Kholy M, Moustafa T, Elsedfy HH. Bone mineral density and calcium metabolism in adolescents with beta-thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6 Suppl 1:132-5
189. Tournis S, Dede AD, Savvidis C, Triantafyllopoulos IK, Kattamis A, Papaioannou N. Effects of teriparatide retreatment in a patient with β -thalassemia major. *Transfusion* 2015;55(12):2905-10
190. Trotta A, Corrado A, Cantatore FP. Anabolic therapy of induced osteoporosis in beta- thalassaemia major: case report and literature review. *Reumatismo* 2010;62:119-26
191. Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009;20(4):549-55

192. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Fleisher M, Grady RW, Peterson CM, Giardina PJ, Thalassaemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146:546-56
193. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassaemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2006;91:1193-202
194. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M, Tsiftsakis E, Alexakos P, Terpos E. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassaemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2008;93:1588-90
195. Voskaridou E, Kyrtsolis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001;112:36-41
196. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003;123:730-7
197. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;123:730-7
198. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Kerr PG, Doery JC, et al. Thalassaemia bone disease: a 19-year longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2014;29:2468-73
199. Wong P, Polkinghorne K, Kerr PG, Doery JC, Gillespie MT, Larmour I et al. Deferasirox at therapeutic doses is associated with dose-dependent hypercalciuria. *Bone* 2016;85:55-8
200. Wood JC, Claster S, Carson S, Mentee JD, Hofstra T, Khanna R et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;141:891-4
201. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett* 2009;191(2-3):211-5

202. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, Abdel Gawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denusomab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:546-51

Follow-up

203. Baldini M, Forti S, Orsatti A, Olivieri FM, Airaghi L, Zanaboni L et al. Bone disease in adult patients with β -thalassemia major: a case-control study. *Intern. Emerg. Med* 2014;9(1):59-63
204. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in beta-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* 2012;159:462-71
205. Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, Cappellini MD, et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in beta-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel- arm, open-label study. *Br J Haematol* 2012;158:274-82
206. Leung TF, Chu Y, Lee V, Cheng FW, Leung WK, Shing MM et al. Long-term effects of pamidronate in thalassaemic patients with severe bone mineral density deficits. *Hemoglobin* 2009;33:361-69
207. Mirhosseini NZ, Shahar S, Ghayour-Mobarhan M, Banihashem A, Kamaruddin NA, Hatef MR, et al. Bone-related complications of transfusion-dependent beta thalassemia among children and adolescents. *J Bone Miner Metab* 2013;31:468-76
208. Mohseni F, Mohajeri-Teherani MR, Larijani B, Hamidi Z. Relation between BMD and biochemical, transfusion and endocrinological parameters in pediatric thalassaemic patients. *Arch osteoporos* 2014;9:174
209. Morabito N, Catalano A, Gaudio A, Morini E, Bruno LM, Basile G et al. Effects of strontium ranelate on bone mass and bone turnover in women with thalassemia major-related osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print]
210. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, Habr D, Inati A, Koussa S et al. Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 2006;85:605-9

211. Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, Vakalopoulou S, Garipidou V, Athanassiou- Metaxa M et al. Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol* 2007;86:23-30
212. Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A, Savva SC, Efstathiou E, Savvides I et al. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6[Suppl. 1]:144-48
213. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M, Tsiftsakis E, Alexakos P, Terpos E. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2008;93:1588-90
214. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Kerr PG, Doery JC, et al. Thalassaemia bone disease: a 19-year longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2014;29:2468-73
215. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denusomab on beta thalassaemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:546-51.

7. APPENDICE

Tabella 1S. Marcatori di turnover osseo: cause di variabilità	
Cause Pre-analitiche (Variabilità biologica intrinseca correlata a fattori)	<u>Fattori endogeni</u> <ul style="list-style-type: none">- età, sesso, etnia- ritmi fisiologici: gravidanza, allattamento, ciclo mestruale- patologie: insufficienza renale, epatopatie, patologie infiammatorie sistemiche, endocrinopatie (diabete e distiroidismi), artropatie degenerative- fratture e immobilità prolungata <u>Fattori esogeni</u> <ul style="list-style-type: none">- attività fisica, alimentazione- farmaci: corticosteroidi, estroprogestinici, antiriassorbitivi, anabolizzanti- ritmi fisiologici: circadiano, stagionale <u>Fattori tecnici</u> <ul style="list-style-type: none">- dosaggio su siero/plasma/urine, modalità di raccolta/trasporto/stoccaggio del campione biologico
Cause Analitiche	Variabilità intra- e inter-laboratorio
Cause Post-analitiche	Interpretazione del dato

Tabella 2S: Caratteristiche dei principali marcatori di turnover osseo

Processo metabolico coinvolto	Marcatore (acronimo)	Fonte	Campione biologico	Metodi di dosaggio
Formazione				
	Propeptide N-terminale del procollagene tipo I (PINP)	Osso (osteoblasti), tessuti molli e cute (fibroblasti)	Sangue	RIA, ELISA
	Propeptide C-terminale del procollagene tipo I (PICP)	Osso (osteoblasti), tessuti molli e cute (fibroblasti)	Sangue	RIA, ELISA
	Fosfatasi alcalina ossea (BALP)	Osso (osteoblasti)	Sangue	IRMA, EIA, elettroforesi, precipitazione
	Osteocalcina (OC)	Osso (osteoblasti), cartilagine, denti	Sangue	RIA, ELISA, CLIA
	Osteoprotegerina (OPG)	Cellule della linea stromale-osteoblastica, linfociti T attivati	Sangue	ELISA
Riassorbimento				
	Telopeptide C-terminale collagene tipo I (CTX)	Tessuti contenenti collagene tipo I	Sangue, urine	ELISA, RIA, CLIA
	Telopeptide C-terminale procollagene tipo I (ICTP)	Osso (osteoclasti), cute	Sangue	ELISA, RIA
	Telopeptide N-terminale del collagene tipo I (NTx)	Tessuti contenenti collagene tipo I	Sangue, urine	ELISA, RIA
	Piridinolina (Pyr)	Tessuti contenenti collagene tipo I	Sangue, urine	HPLC, ELISA, RIA
	Desossipiridinolina (Dpd)	Tessuti contenenti collagene tipo I	Sangue, urine	HPLC, ELISA, RIA
	Fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP)	Osso (osteoclasti), macrofagi	Sangue	Colorimetrico, ELISA, RIA
	RANK-ligando (RANKL)	Cellule della linea stromale-osteoblastica, linfociti T attivati	Sangue	ELISA

Tabella 3S: Vantaggi e limiti dei principali marcatori di turnover osseo

Marcatore (acronimo)	Vantaggi	Limiti
Fosfatasi alcalina ossea (BALP)	Stabilità, emivita lunga Non influenzata dalla funzione renale Scarsamente influenzata da introduzione di cibo Basso costo	Ampia variabilità circadiana (picco pomeridiano e notturno; nadir al mattino) Scarsa risposta alla terapia per osteoporosi Cross-reattività del 20% con altre isoforme
Osteocalcina (OC)	Marcatore tardivo dell'attività osteoblastica	Rilasciata sia durante formazione che riassorbimento Emivita breve (pochi minuti), prelievo in EDTA per max stabilità Influenzata dalla funzione renale Influenzata dallo stato della vit K
Propeptide C-terminale del procollagene tipo I (PICP)	Marcatore di neoformazione del collagene tipo I	Emivita breve (pochi minuti) Ampia variabilità circadiana (picco notturno) Influenzata da funz. tiroidea e IGF-1
Propeptide N-terminale del procollagene tipo I (PINP)	Stabilità Scarsa variabilità circadiana Vivace risposta alla terapia anti-riassorbitiva Precisione dei dosaggi	Influenzato dalla funzione renale Costoso
Telopeptide C-terminale collagene tipo I (CTX)	Stabilità (specie in EDTA) Vivace risposta alla terapia anti-riassorbitiva	Ampia variabilità circadiana (picco notturno) Influenzato da introduzione di cibo
Telopeptide C-terminale procollagene tipo I (ICTP)		Ampia variabilità circadiana Influenzato da funzione epatica e renale Non risposta alla terapia
Telopeptide N-terminale del collagene tipo I (NTx)	Stabilità Scarsamente influenzato da introduzione di cibo	Ampia variabilità circadiana Influenzato da funzione epatica e renale
Piridinolina (Pyr) e Desossipiridinolina (Dpd)	Riflettono solo la degradazione del collagene maturo Specificità	Ampia variabilità circadiana Necessità di raccolta delle urine delle 24 ore e correzione per la creatinina
Fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP)	Riflette l'attività osteoclastica Specificità	Ampia variabilità circadiana Instabilità a temperatura ambiente Aumentata dall'attività fisica
Osteoprotegerina (OPG)	Interesse scientifico	Utilizzo clinico da stabilire Influenzata dalla funzione tiroidea
RANK-ligando (RANKL)	Interesse scientifico	Utilizzo clinico da stabilire Influenzato dalla funzione tiroidea Possibili discrepanze tra concentrazioni ematiche e ossee

Tabella 4S. Elementi Tecnici di diagnostica strumentale	
<p>Parametri DXA</p>	<p>I parametri ottenuti dalla misurazione densitometrica sono: il contenuto minerale osseo (BMC) espresso in grammi, l'area, espressa in cm^2 e la densità minerale ossea (areal-BMD) espressa come rapporto tra BMC e l'area (g/cm^2). La dimensione ossea, la maturità scheletrica e lo stadio puberale influenzano questi parametri. Pertanto, la dimensione ossea ridotta può condurre ad una sottostima della BMD. Altri fattori confondenti, nelle scansioni femorale e lombare, includono rispettivamente la necrosi avascolare dell'epifisi prossimale del femore e le fratture vertebrali. Nell'adulto, la presenza di osteofitosi, di calcificazioni vascolari, di calcolosi, possono condurre ad una sovrastima della reale massa ossea.</p>
<p>Sedi di misurazione mediante DXA.</p>	<p>La misurazione della BMD a livello del rachide lombare deve essere eseguita in proiezione antero-posteriore, considerando la BMD media delle vertebre comprese nel tratto L1-L4, escludendo eventualmente le vertebre che presentano alterazioni o artefatti. In questo caso si terrà conto della BMD media di tre o di almeno due vertebre comprese nel tratto L1-L4. Nel caso in cui sia possibile la misurazione di una sola vertebra compresa in questo tratto, la valutazione avverrà su un sito scheletrico differente, come il terzo distale del radio dell'avambraccio non dominante.</p> <p>In età pediatrica, oltre alla DXA eseguita sul rachide lombare a livello del tratto L1-L4, può essere utile eseguire la scansione total-body escludendo il capo (total-body less head – TBLH), mentre la misurazione della BMD a livello femorale non è raccomandata a causa dell'eccessiva variabilità della maturità scheletrica.</p>

APPENDICE

Tabella 5S. Contenuti alimentari di calcio (in mg per 100 g)	
Latte intero	119
Latte scremato	122
Latte di soja arricchito	240
Latte di mandorla	90
Yogurt intero	110
Yogurt parzialmente scremato	120
Formaggi stagionati	800-1300
Formaggi freschi	250-450
Mandorle	266
Semi di sesamo	1000
Fagioli	170
Fagiolini	70
Alici	148
Calamari	144
Gamberi	110
Latterini	888
Polpi	144
Sardine sott'olio	354
Sgombri in salamoia	185
Broccoli	47
Cime di rapa	97
Carciofi	86
Cardi	96
Cicoria	150
Fichi secchi	96

TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Il presente volume è stato depositato
presso la Società Italiana degli Autori ed Editori (S.I.A.E.)
con il repertorio n. 2012001676 del 2 maggio 2012.

È vietata la traduzione, la memorizzazione elettronica,
la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche ad uso interno o didattico.

Per eventuali ristampe contattare:

Segreteria S.I.T.E. - Symposia S.r.l.
Via Augusto Riboty, 21 - 00195 Roma
Tel. 06 39 72 55 40 - Fax 06 39 72 55 41
E-mail: segreteria@grupposymposia.it

